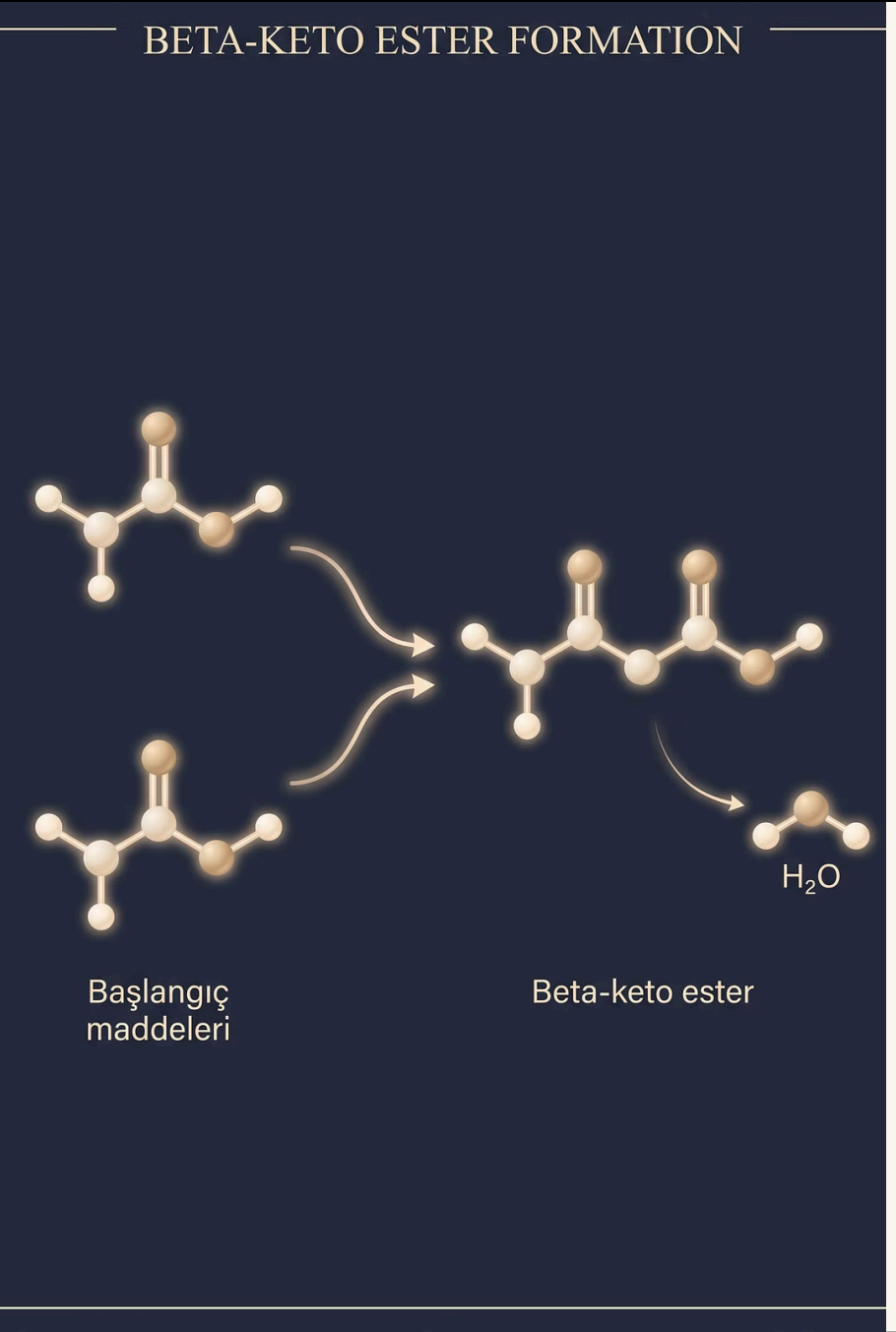
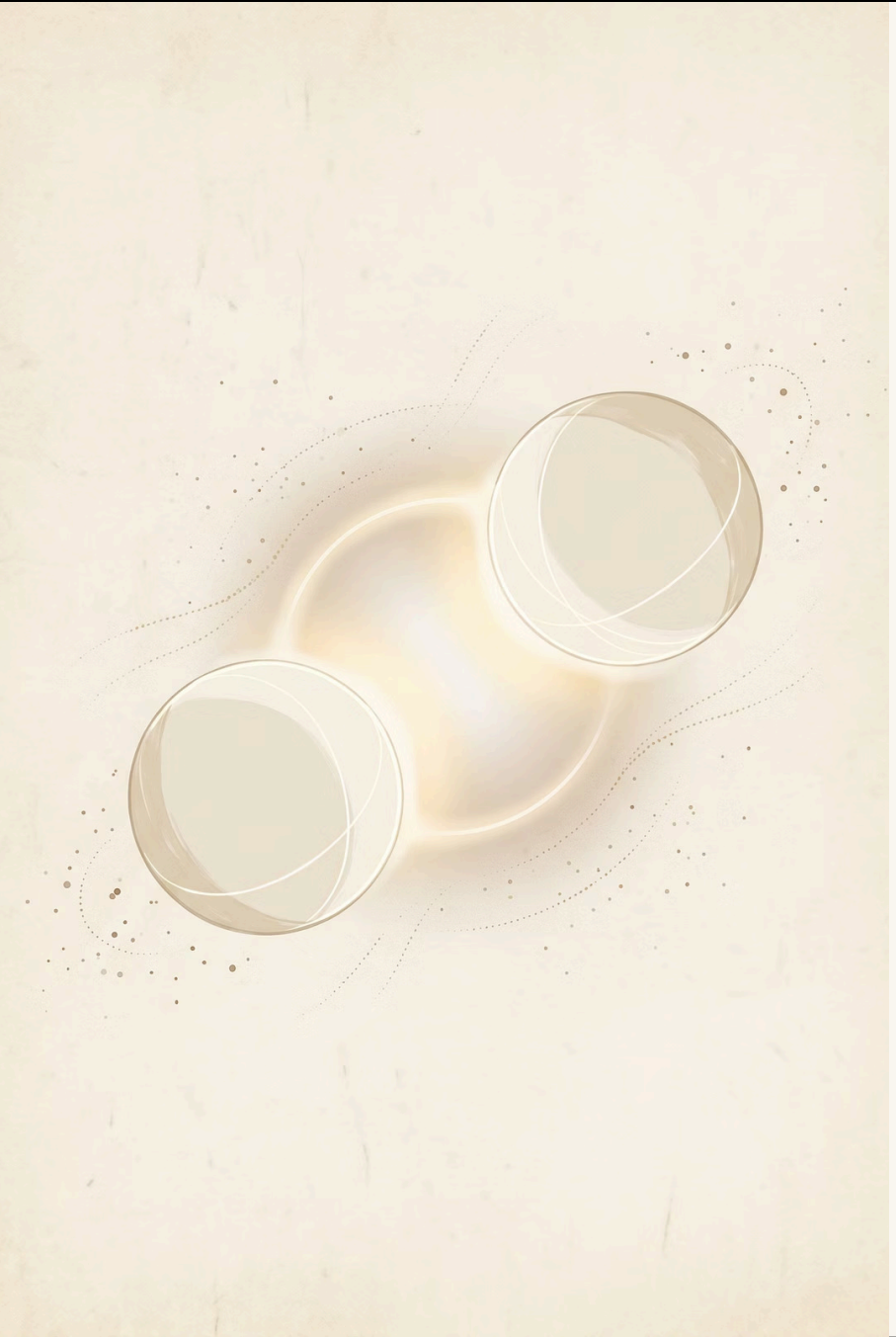


Claisen Kondensasyonu

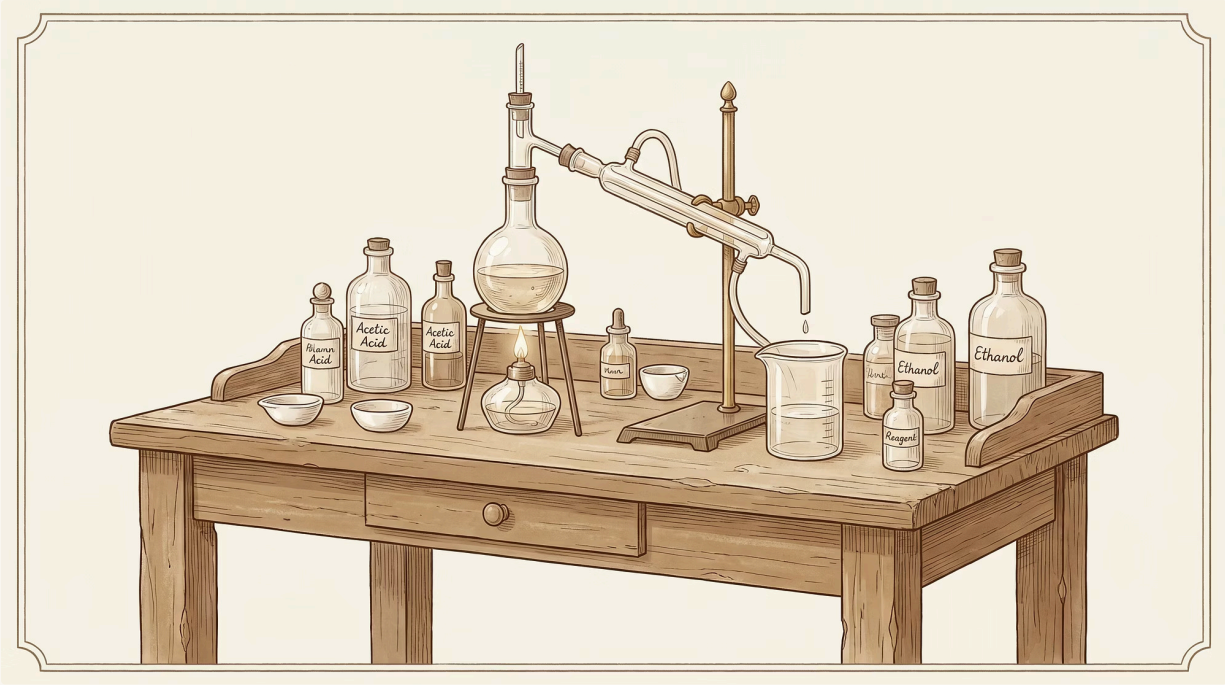
Moleküler İnşanın Termodinamik ve Biyolojik Temelleri

Ders Sunumu — *Teradigma*



> İki ester molekülünün, görünürde basit bir C-C bağı oluşturmak üzere birleşmesi; yağ asitleri ve poliketitlerin sentezini, dolayısıyla biyolojik yaşamın enerji depolama ve yapı taşı üretme yeteneğini mümkün kılar.

Cansız, şuursuz atomların belirli bir termodinamik dengeyi gözeterek, yaşamın devamlılığı için hayati bir ara ürün inşa edecek biçimde istihdam edilmesi; bu sürecin hassas bir ölçü ve itici güçle donatılmış, amaca matuf bir düzenin ürünü olduğunu akla ve kalbe ihtar eder.



Claisen Kondensasyonu: Genel Tanım

Claisen kondensasyonu, iki ester molekülünün veya bir ester ile başka bir karbonil bileşiğinin, güçlü bir baz eşliğinde reaksiyona girerek β-keto ester ya da β-diketon oluşturduğu bir asil sübstitüsyon tepkimesidir.

1887

Reaksiyon, Alman kimyager Rainer Ludwig Claisen tarafından detaylı biçimde tanımlanmıştır.

1863

İlk Claisen ürünü olan etil asetoasetatın sentezi Geuther tarafından gerçekleştirilmiştir.

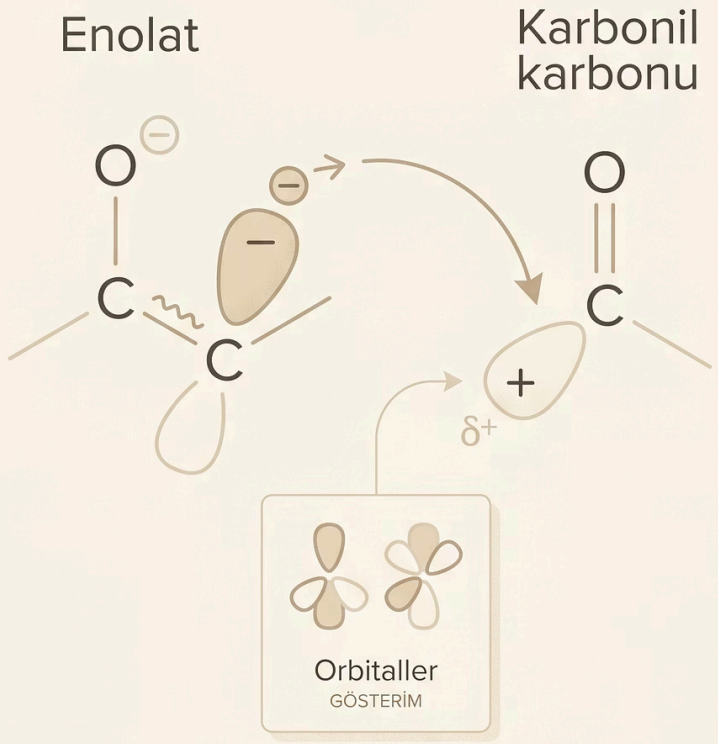
Özgün Katkı

Claisen; reaksiyonu ketonlar ve diğer karbonil bileşiklerini kapsayacak şekilde genişletmiş ve mekanizmanın anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

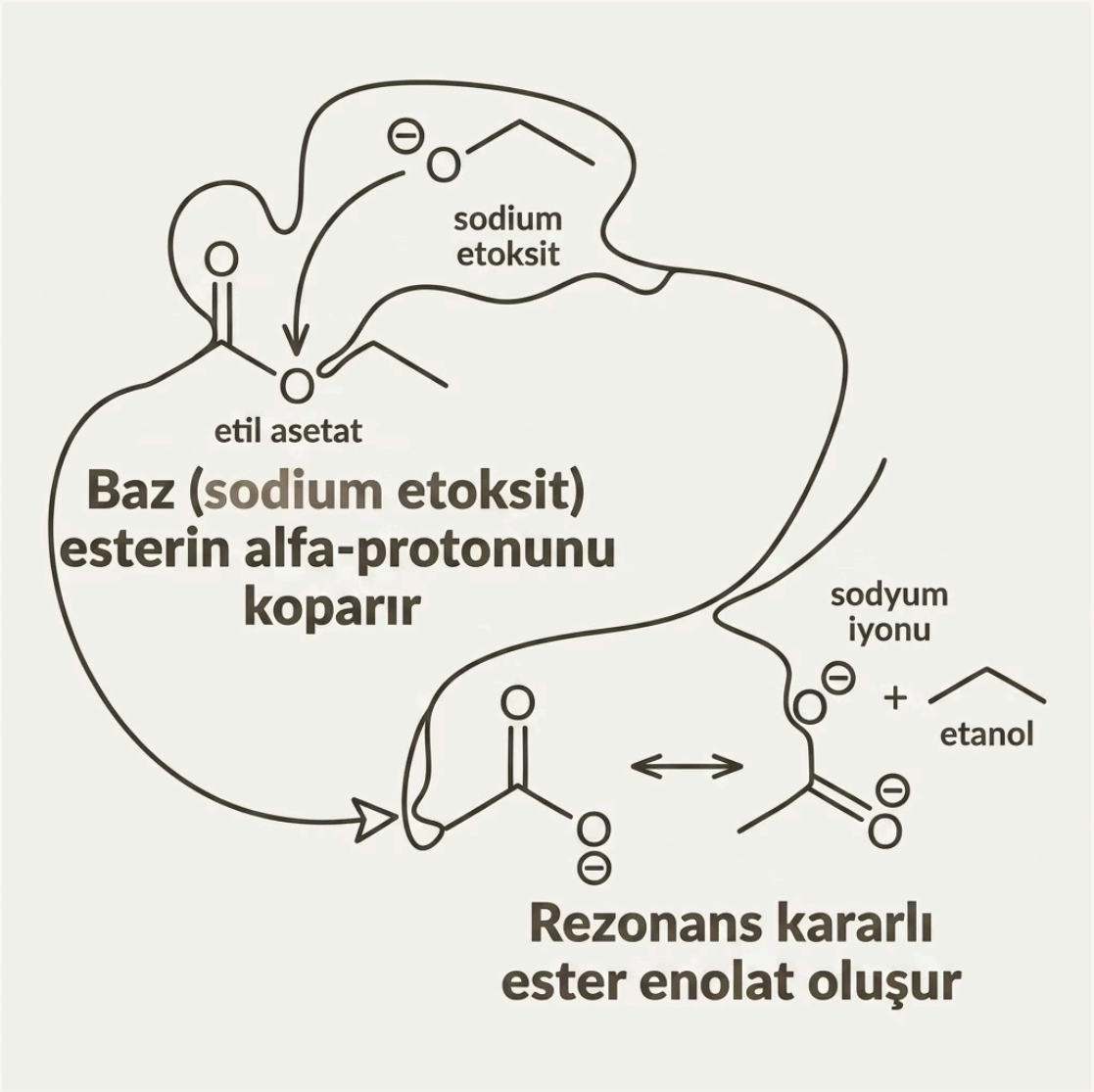
Reaksiyonun Temel Karakteri

Reaksiyonun özü, α-karbonunda asidik hidrojenler taşıyan bir esterin enolat anyonuna dönüştürülmesi ve bu enolatın başka bir ester molekülünün karbonil karbonuna nükleofilik yaklaşımıdır.

Bu süreç; basit başlangıç maddelerinden karmaşık moleküler iskeletlerin inşasına olanak tanıyan, stratejik bir C-C bağ kurma yöntemi olarak kabul edilmektedir.



Mekanizma — 1. Adım: Enolat Oluşumu



Ortamdaki baz (örneğin sodyum etoksit), esterin α-karbonundan bir proton (H+) koparır; rezonansla kararlı kılınmış bir **ester enolatı** oluşur.

⚠ Bu adım tersinirdir; enolat az miktarda oluşur.

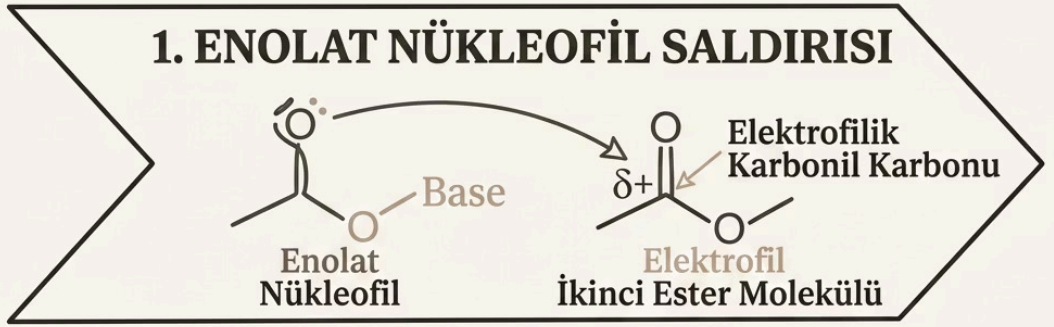
pKa ≈ 24–25
Esterlerin α-proton asidite değeri

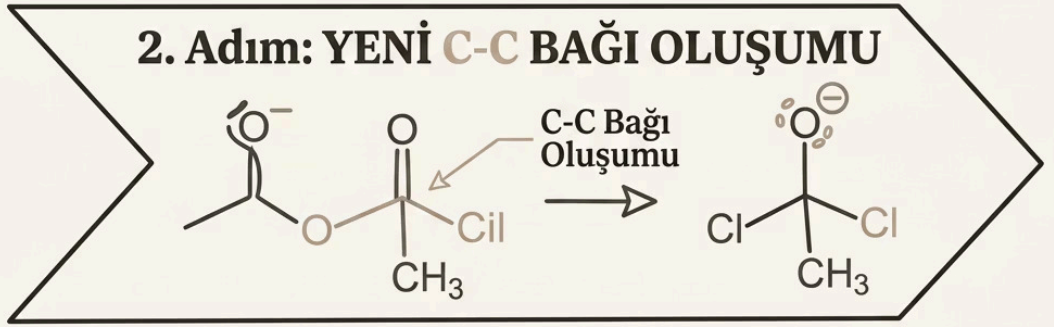
pKa ≈ 16–20
Aldehit ve ketonların α-proton asidite değeri

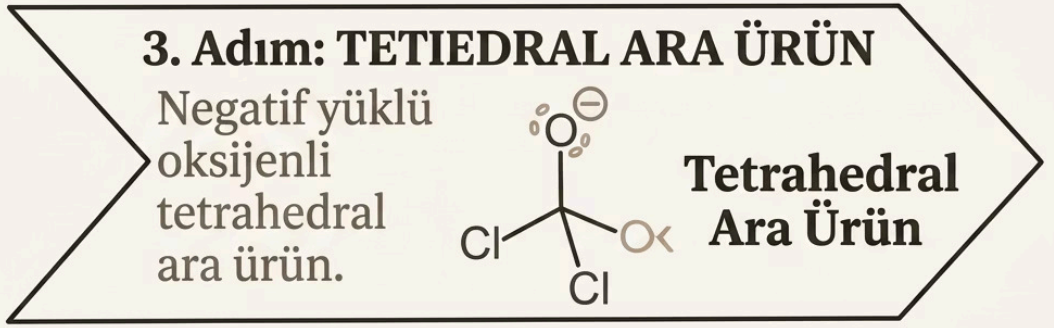
pKa ≈ 16
Alkoksit bazın asidite değeri — denge ester yönünde kalır

Mekanizma — 2. Adım: C-C Bağı Oluşumu

Az miktarda oluşan enolat anyonu, ortamdaki diğer ester molekülünün elektrofilik karbonil karbonuna bağlanır.





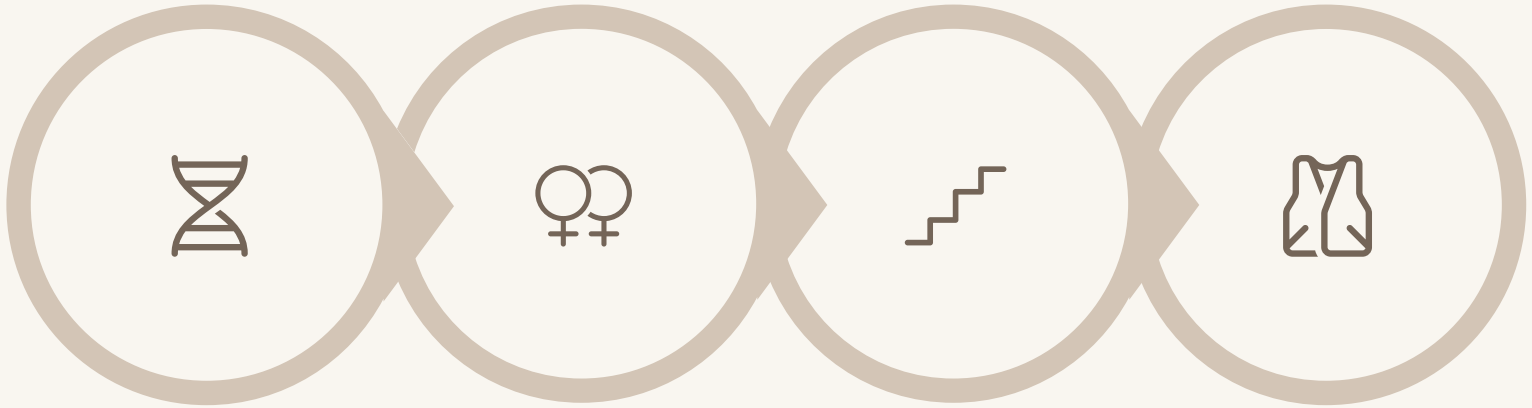


→ Bu adımda iki karbon atomu arasında yeni bir bağ kurulur

→ Tetrahedral (dörtyüzlü) bir ara ürün meydana gelir

→ Bu adım da termodinamik olarak elverişsizdir (ΔG > 0)

Mekanizma — 3. Adım: Alkoksit Eliminasyonu



Tetrahedral araürün

Karbonil yeniden oluşur

Alkoksit ayrılır

Nötr β-keto ester

Tetrahedral ara üründeki negatif yüklü oksijen atomu, karbonil çift bağını yeniden oluştururken molekülden bir alkoksit grubu (OR–) ayrılır. Bu adım sonucunda henüz nötr hâlde bir β-keto ester oluşur. Ancak bu basamak da tersinirdir; denge girenler yönüne yatkındır. Reaksiyon henüz tamamlanmış değildir.

Mekanizma — 4. Adım: Termodinamik İtici Güç

Oluşan β-keto esterdeki metilen grubunun protonları son derece asidiktir (pKa ≈ 11); ortamdaki alkoksit baz (pKa ≈ 16) bu protonu hızla ve geri dönüşümsüz biçimde koparır.

Le Chatelier İlkesi

Deprotonasyon dengeyi güçlü şekilde ürünler yönüne çeker

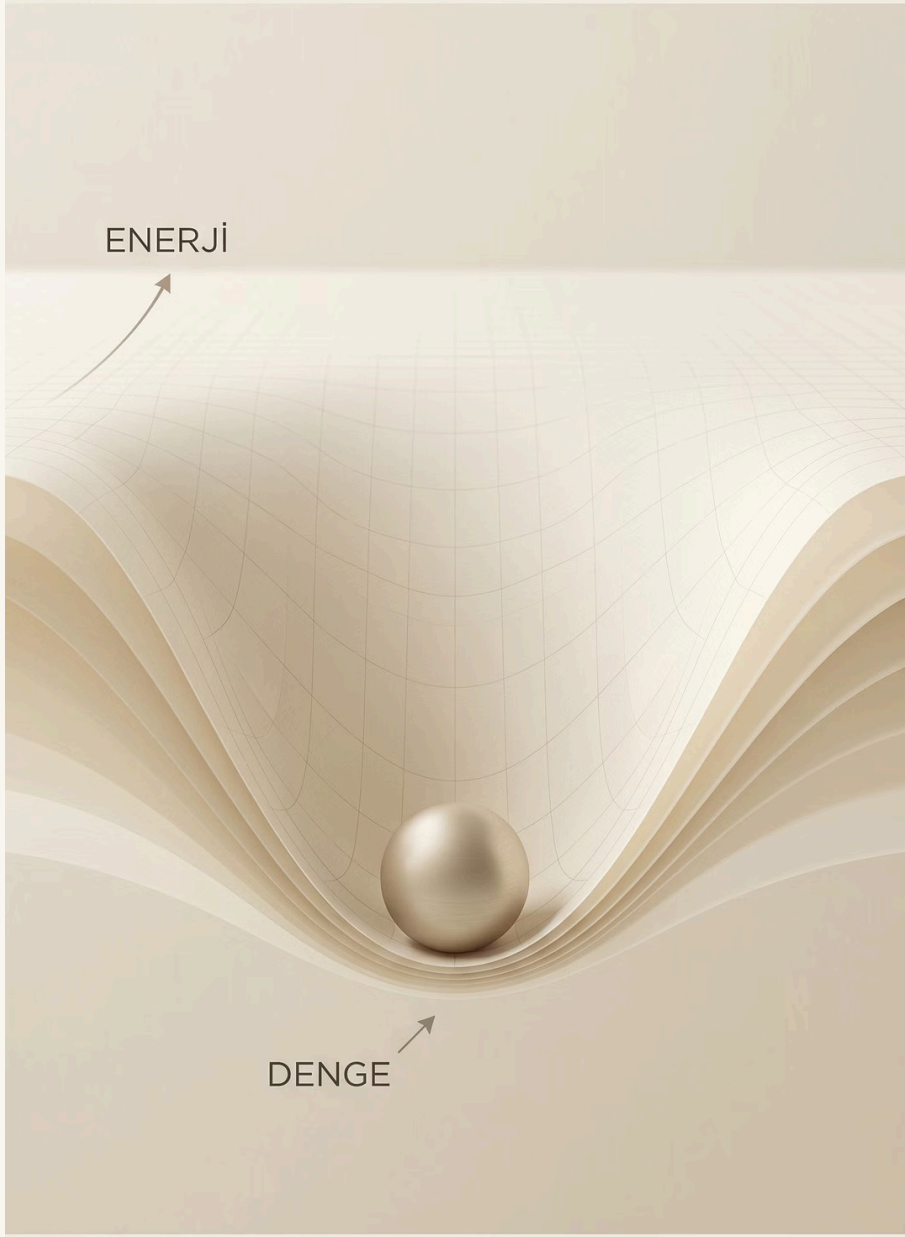
Termodinamik Kuyu

Kararlı β-keto ester anyonu reaksiyonun thermodynamic sink'i olarak işlev görür

Asidik Work-up

Nötr β-keto ester elde edilir

TERMODİNAMİK ENERJİ ÇUKURU VE DENGE



Kritik Kısıt: İki α-Hidrojeni Zorunluluğu

Mekanizmanın işleyebilmesi için başlangıç esterinin α-pozisyonunda en az **iki** hidrojen atomu bulunması zorunludur.

⊗ Tek α-hidrojeni olan esterler bu kararlı anyonu oluşturamaz; ürün geri parçalanır.

Bu kısıt, atomların özelliklerinin ve reaksiyon şartlarının belirli bir sonuca ulaşmak için birbiriyle uyumlu biçimde belirlendiğini ortaya koymaktadır.

1

Birinci α-Hidrojen
Enolat oluşumu için kullanılır

2

İkinci α-Hidrojen
Son basamaktaki geri dönüşümsüz deprotonasyon için gereklidir

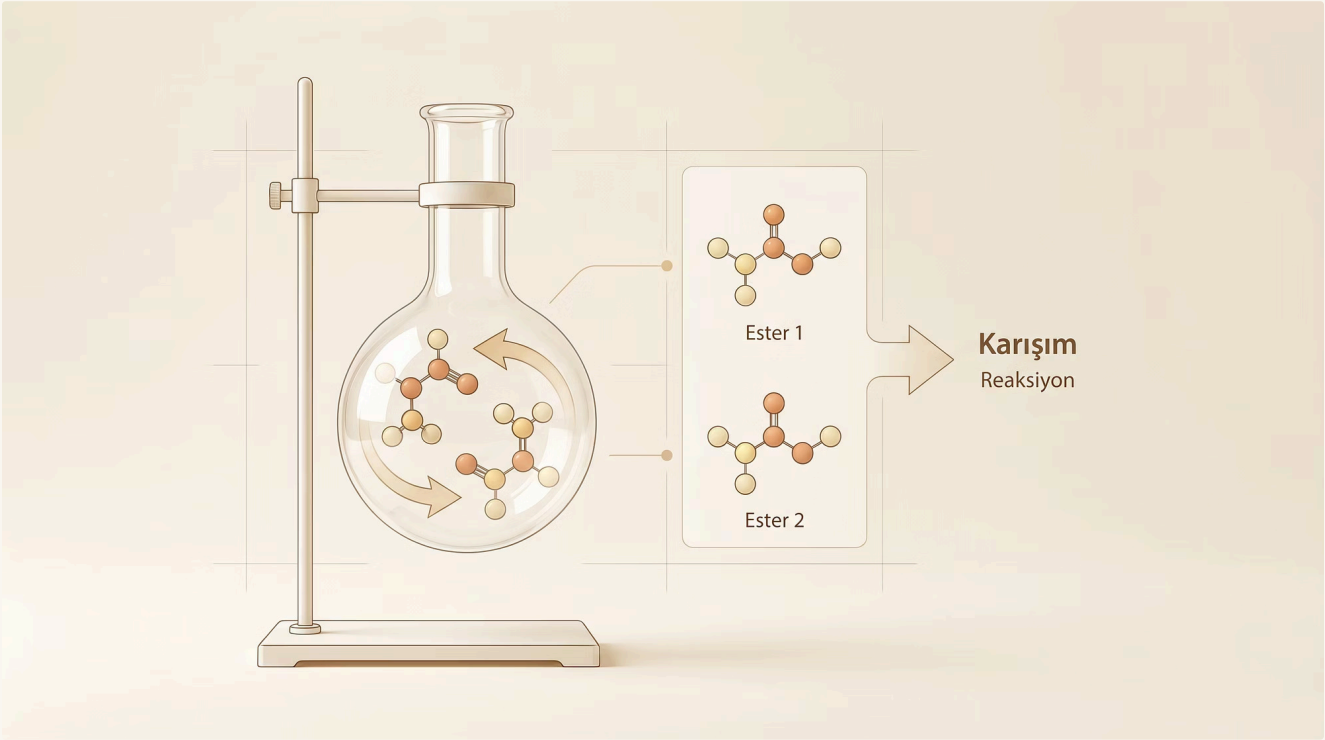
Reaksiyon Türleri — I: Klasik ve Çapraz Claisen

Klasik Claisen

Aynı esterden iki eşdeğer molekülün kondensasyonuyla simetrik β-keto ester oluşur.

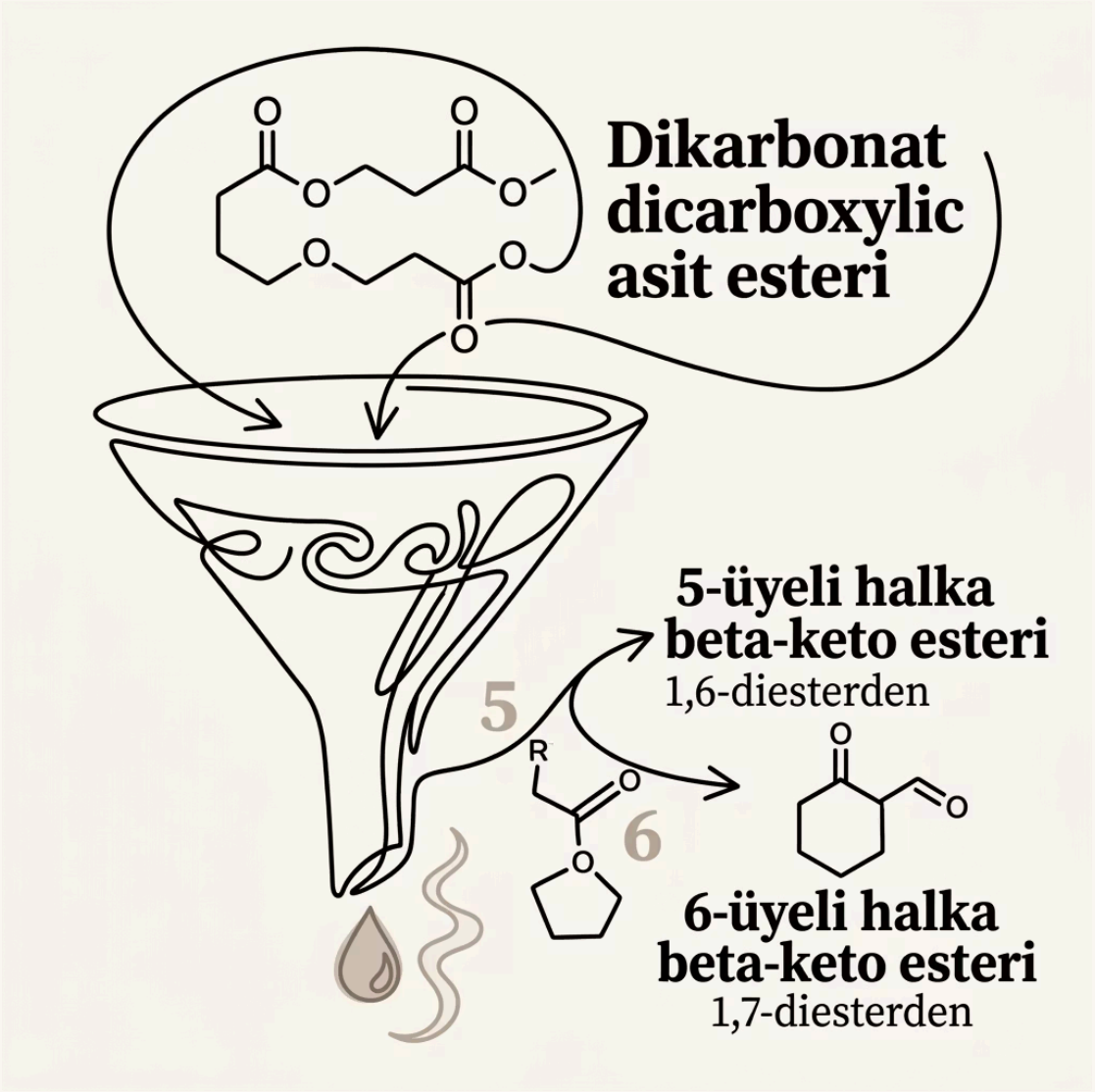
Çapraz Claisen

İki farklı esterin reaksiyonudur. Her iki ester de enollaşabilirse dört farklı ürünün istatistiksel karışımı oluşur — sentetik açıdan verimsizdir.



Verimli sentez için esterlerden biri enollaşamaz olmalıdır (örn. etil benzoat, etil format, dietil karbonat). Bu "alıcı" ester yalnızca elektrofil olarak görev yapar.

Reaksiyon Türleri — II: Dieckmann Kondensasyonu



Aynı molekül üzerinde iki ester grubu bulunan dikarboksilik asit esterlerinin molekül içi (intramoleküler) Claisen kondensasyonudur.

→ 5 veya 6 üyeli halkalı β-keto esterlerin sentezinde son derece etkilidir

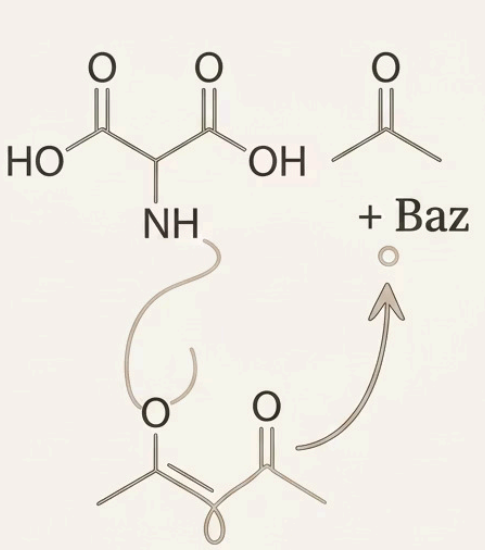
→ Halkalaşma entropisi ve oluşan halkanın kararlılığı reaksiyonu destekler

→ 1,6-diesterler beş üyeli; 1,7-diesterler altı üyeli halkaları yüksek verimle oluşturur

Biyolojik Claisen: Dekarboksilatif Mekanizma

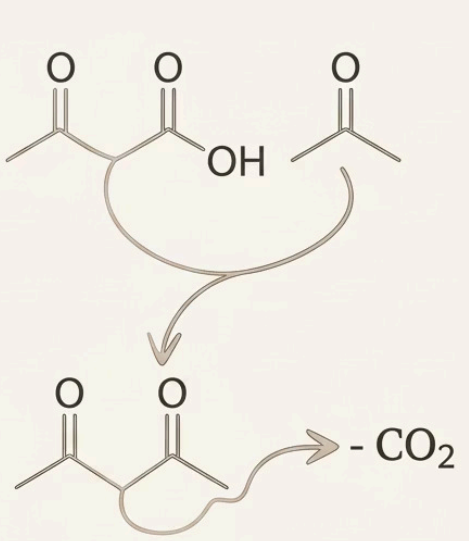
Biyolojik sistemler Claisen kondensasyonunu yağ asidi sentezi ve poliketit biyosentezinde kullanır; ancak mekanizma laboratuvar sentezinden ayrışır.

Laboratuvardaki itici güç (ürünün deprotonasyonu) yerine biyolojik sistemde itici güç, **malonil-CoA'daki karboksil grubunun kaybı (dekarboksilasyon)** ile sağlanır.



Laboratuvar Mekanizması

Enolat iyonu ara maddesi üzerinden hidrojen giderme (deprotonasyon).



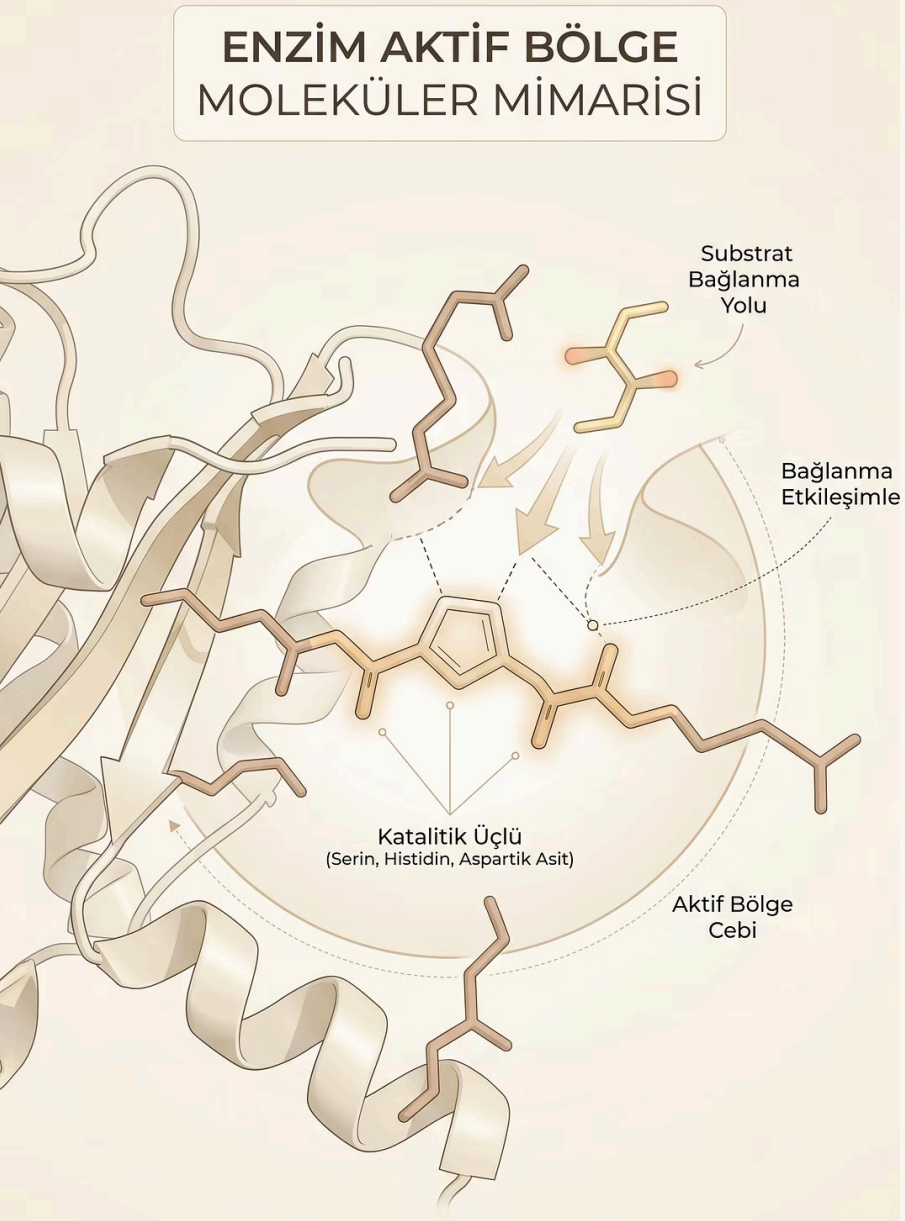
Biyolojik Mekanizma

CO2 kaybı (dekarboksilasyon) C-C bağı oluşumunu geri dönülemez şekilde tetikler.

CO_2 Ayrılması
Geri dönüşümsüz bir adımdır

Malonil-CoA
ATP harcanarak oluşturulan "gerilmiş yay" enerji paketidir

Fizyolojik pH
C-C bağ oluşumu nötr koşullarda gerçekleşir



Tiyolaz Enzimlerinin Mimari Yapısı

Tiyolaz enzimleri, Claisen kondensasyonunu katalize eden biyolojik makinelerdir. Aktif bölgeleri **katalitik üçlü** (Cys-His-His veya Cys-His-Asn) amino asit dizilimlerine sahiptir.

Oksianyon çukuru (oxyanion hole): Reaksiyon sırasında oluşan tetrahedral ara ürünlerin negatif yüklü oksijen atomunu hidrojen bağları aracılığıyla stabilize etmek için tasarlanmış özel yapı.

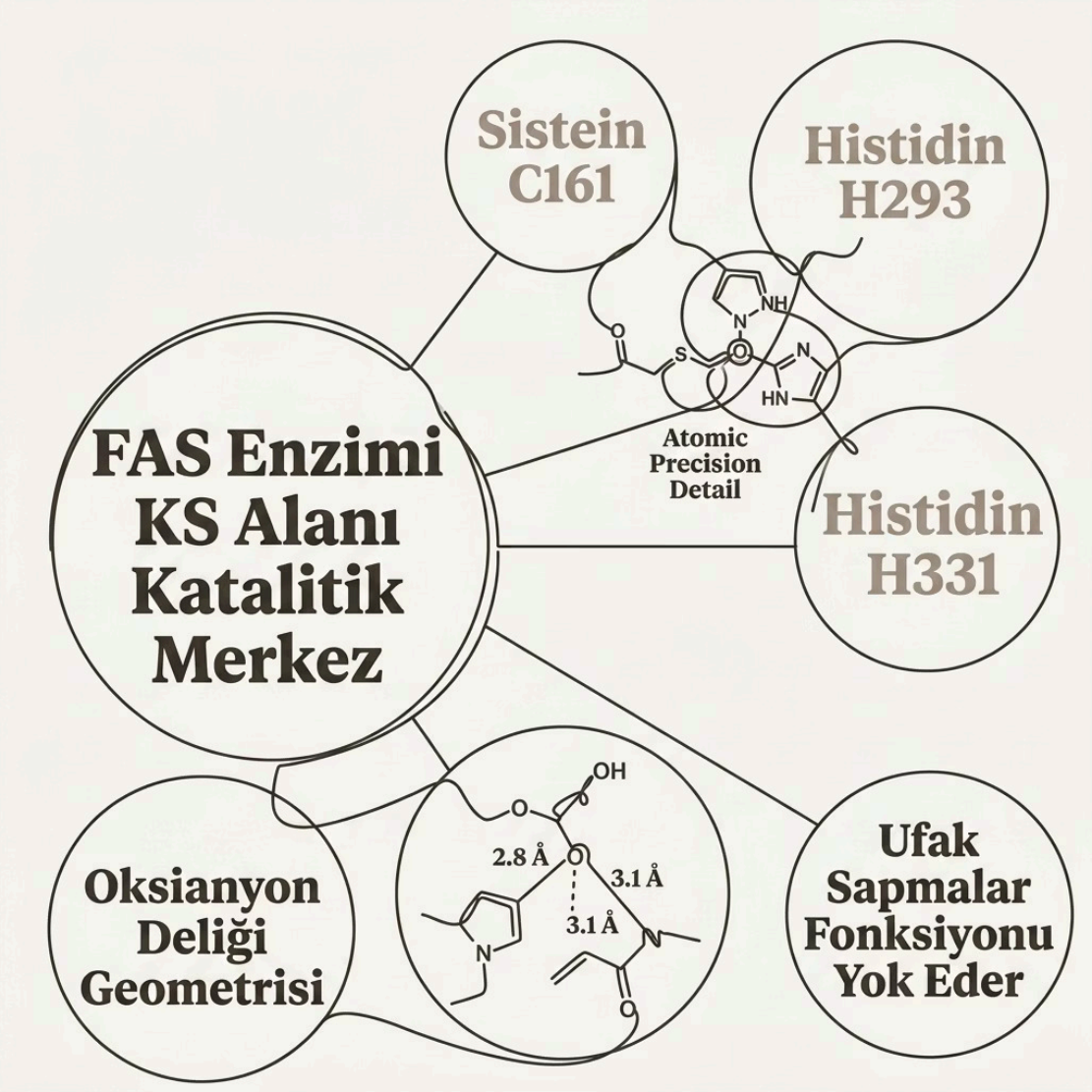
X-Işını Kristalografisi

Oksianyon çukurunun bağ uzunluklarının ve açılarının optimal değerlerde (0.5–1 Å hassasiyetle) sabitlendiğini göstermektedir.

Histidin Amino Asidi

Sistein üzerindeki protonu tam doğru zamanda ve açıyla çekerek Sistein'i etkin hâle getirir.

Hassas Konumlandırma: Atomik Düzeyde Geometri



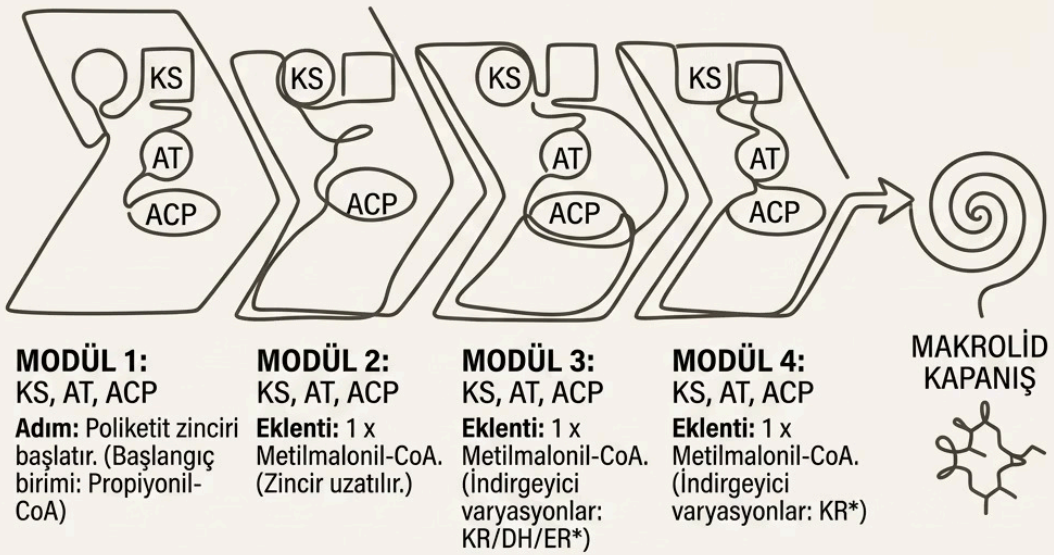
Yağ Asidi Sentaz (FAS) enziminin KS alanında, kondensasyon reaksiyonu için gerekli olan katalitik sistein (C161) ve histidin (H293, H331) kalıntıları atomik düzeyde milimetrenin milyonda biri kadar hassas bir geometriye sahiptir.

→ Bu hassas geometri, reaksiyonun aktivasyon enerjisini düşürerek oda sıcaklığında gerçekleşmesini sağlar

→ Amino asit konumlarında en ufak bir sapma, oksianyon çukurunun işlevini yitirmesine ve reaksiyonun durmasına yol açacaktır

→ Bu durum; her bir parçanın bir bütünün işleyişine hizmet edecek biçimde yerleştirildiği **bütüncül bir tasarım** (holistic design) fikrine işaret etmektedir

Poliketit Sentazlar: Biyolojik Montaj Hattı



Poliketit sentazlar (PKS), modüllerden oluşan ve her modülün büyüyen zincire belirli bir parça ekleyerek bir sonraki modüle devrettiği enzim kompleksleridir.

Ketosentaz (KS) Alanı

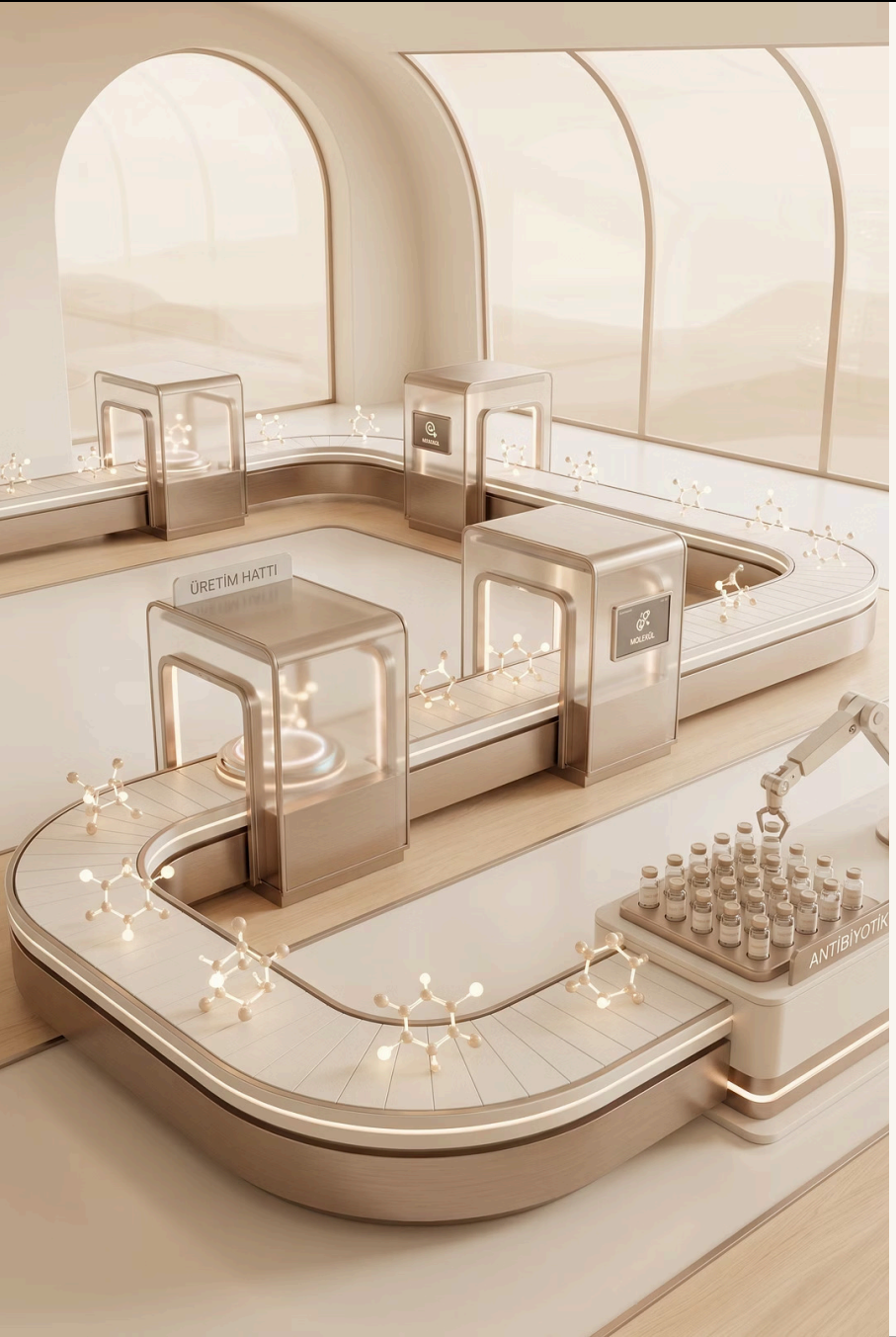
Her modülün merkezinde Claisen kondensasyonunu gerçekleştiren alan

Eritromisin Sentezi

Onlarca farklı enzimatik alanın sırayla ve hatasız çalışması gerekir

Genetik Program

Hangi yapı taşının kullanılacağı ve kondensasyon sonrası işlemler önceden belirlenmiştir



PKS'in Programlanmış Çeşitliliği

PKS sistemleri, doğada bulunan binlerce farklı doğal ürünün sentezlenmesine olanak tanır.

Antibiyotikler

PKS sistemleriyle üretilen hayat kurtarıcı bileşikler

Antikanser Ajanlar

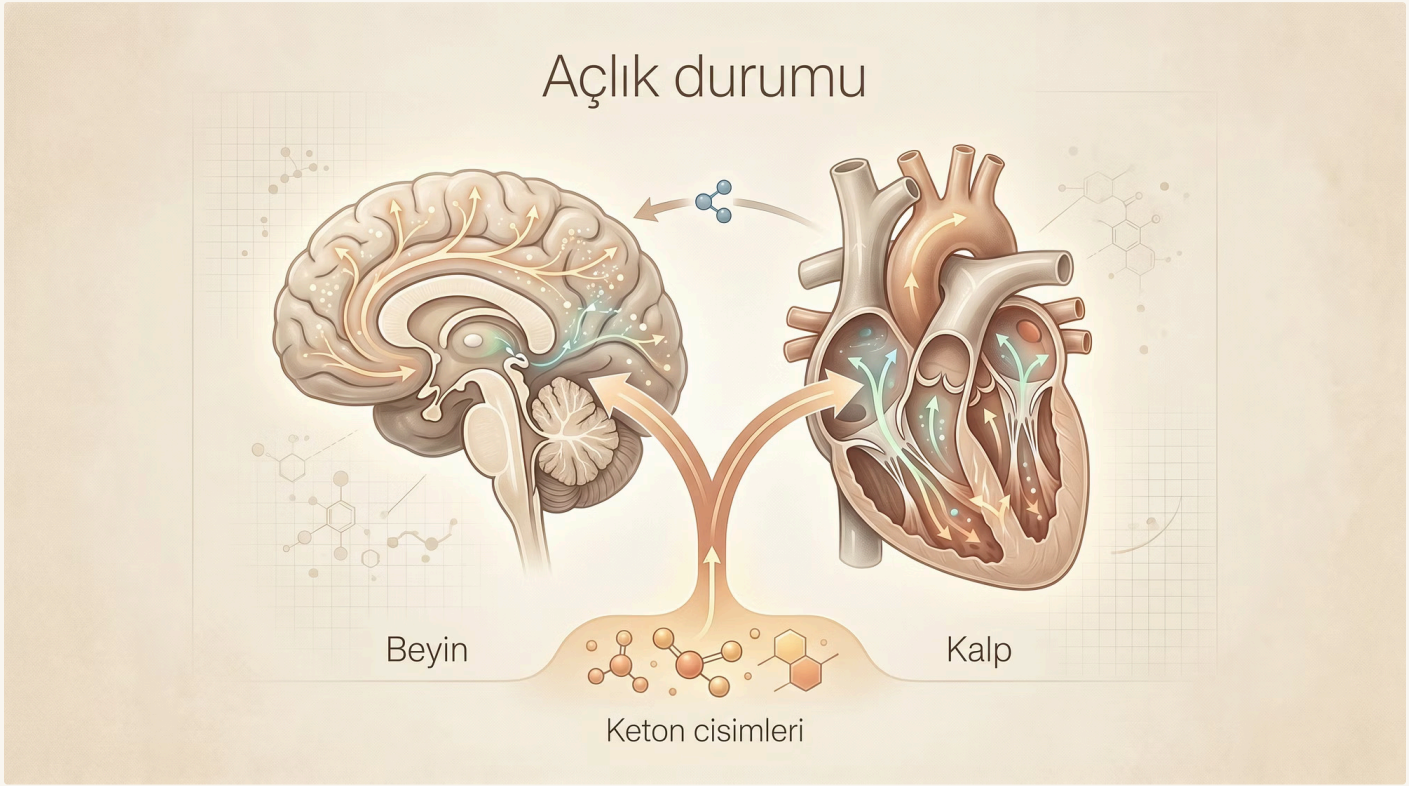
Tümör hücrelerine karşı etkili doğal ürünler

Pigmentler

Renk ve biyolojik sinyal molekülleri

Şuursuz protein yığınlarının bu "montaj hattını" kendi başlarına kurduğunu varsaymak; hem üretilecek antibiyotiğin nihai yapısını, hem o antibiyotiği üretecek organizmanın ihtiyacını bilen bir İlmin varlığını göz ardı etmek anlamına gelir.

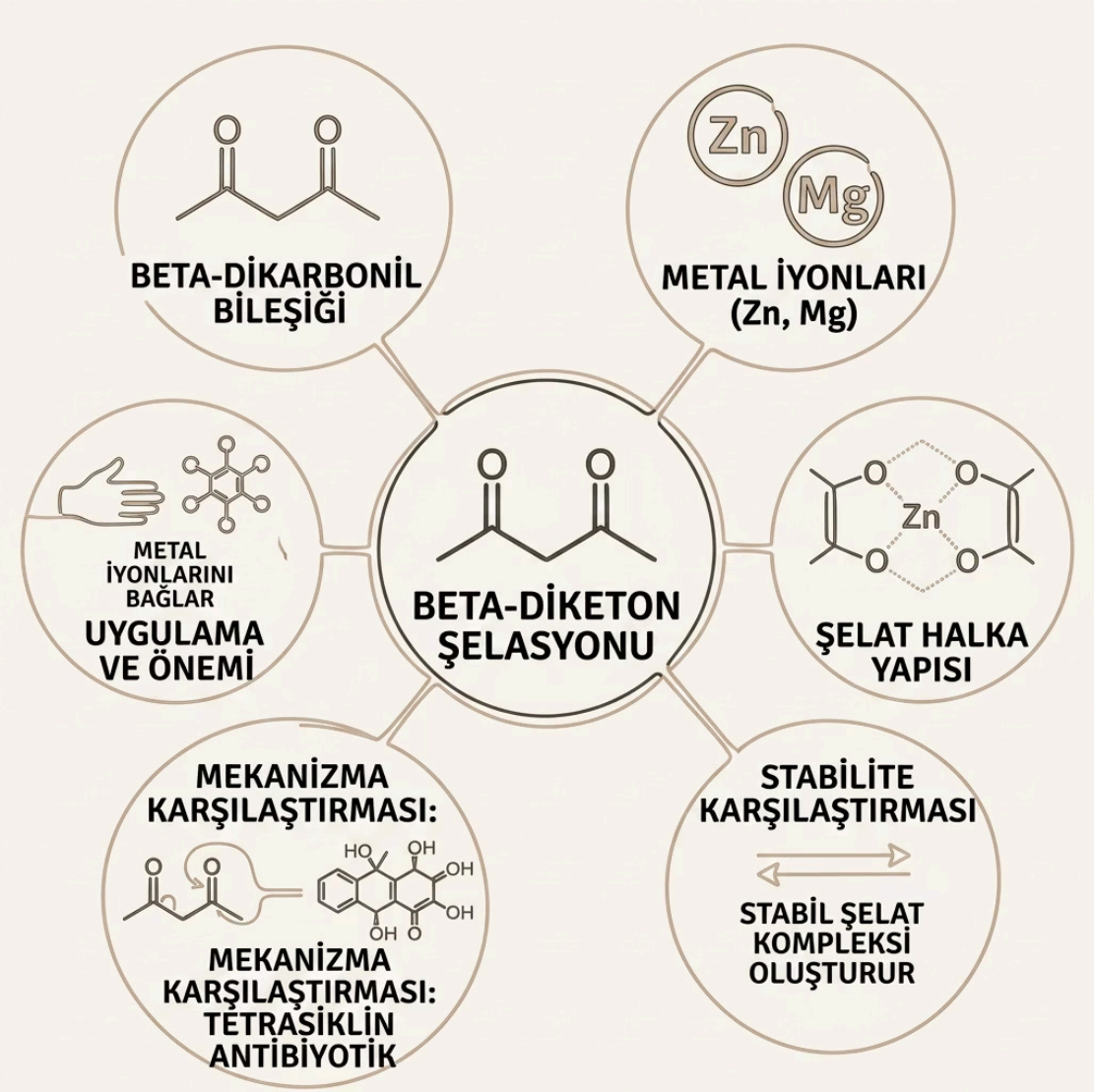
Keton Cisimleri: Enerji ve Sinyal



β-keto esterler ve türevleri (asetoasetat, β-hidroksibütirat), sadece kimyasal ara ürün değil; aynı zamanda hayati sinyal molekülleri ve enerji taşıyıcılarıdır.

- Karaciğerde yağ asidi oksidasyonundan oluşan asetil-CoA'lar, tiyolaz aracılığıyla birleşerek keton cisimlerini oluşturur
- Bu moleküller, açlık durumunda beyin ve kalp için kritik enerji kaynağı olarak işlev görür
- 2020–2024 araştırmaları β-hidroksibütiratın aynı zamanda gen ekspresyonunu düzenleyen (HDAC inhibitörü) ve oksidatif stresi azaltan bir sinyal molekülü olduğunu ortaya koymuştur

β-Dikarbonillerin Şelasyon Özelliği



Claisen kondensasyonu ürünleri olan β-dikarbonil bileşikleri, metallerle kararlı kompleksler (şelatlar) oluşturma yeteneğine sahiptir.

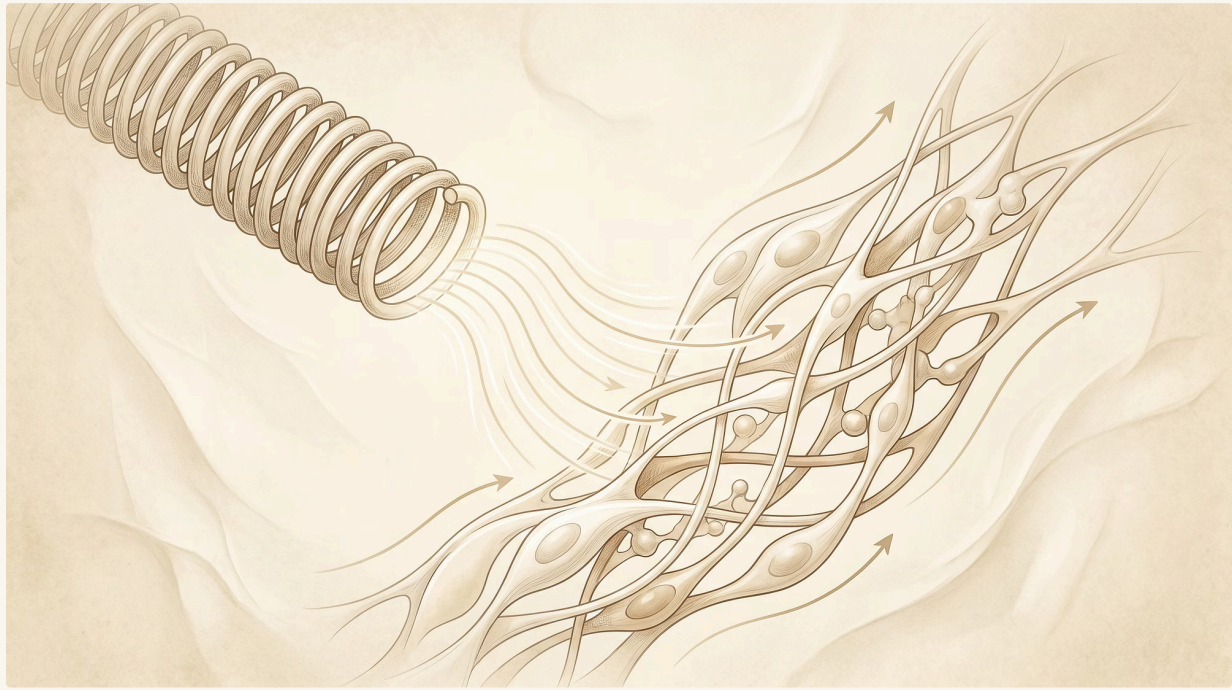
Enzim Aktif Bölgeleri
Metal iyonlarının (Zn, Mg) taşınmasında rol oynar

Tetrasiklin İlaçları
Etki mekanizmasında şelasyon yeteneği belirleyici bir işlev üstlenir

Yapısal Kararsızlığın Hikmeti

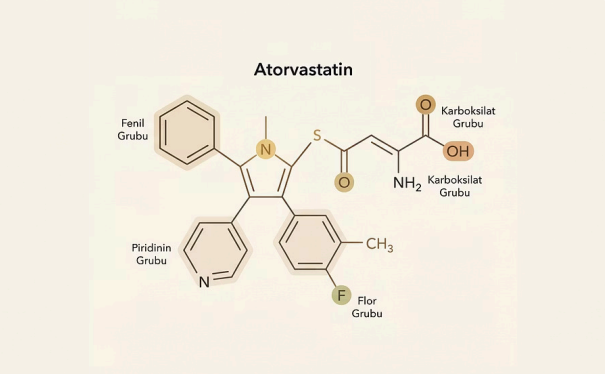
β-keto asitler ısıl olarak kararsızdır ve kolayca dekarboksilasyona (CO_2 kaybı) uğrarlar. İlk bakışta bir zayıflık gibi görünen bu özellik, biyolojik sistemlerde hayati bir avantaja dönüştürülmüştür.

Bu durum, maddenin özelliklerinin yaşamın ihtiyaçlarına göre ince ayarlı (fine-tuned) biçimde belirlendiğini gösterir.



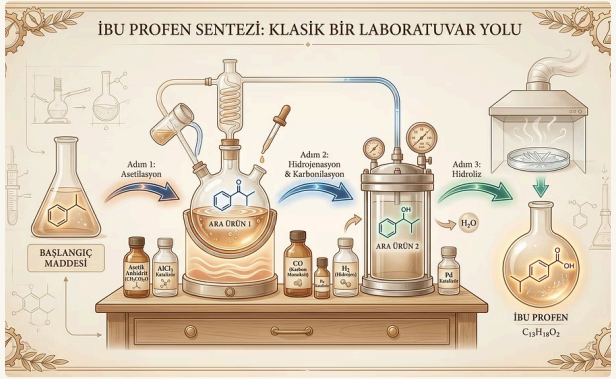
- Hücre bu kararsızlığı, reaksiyonları tek yönlü (irreversible) hâle getirmek için kullanır
- Malonil-CoA'nın dekarboksilasyonu, yağ asidi sentezinin termodinamik olarak yürümesini sağlayan temel faktördür
- Eğer bu ara ürünler çok kararlı olsaydı, biyolojik sentez reaksiyonları bu kadar hızlı ve verimli gerçekleşemezdi

Sentetik Uygulamalar — İlaç Kimyası I



Atorvastatin (Lipitor)

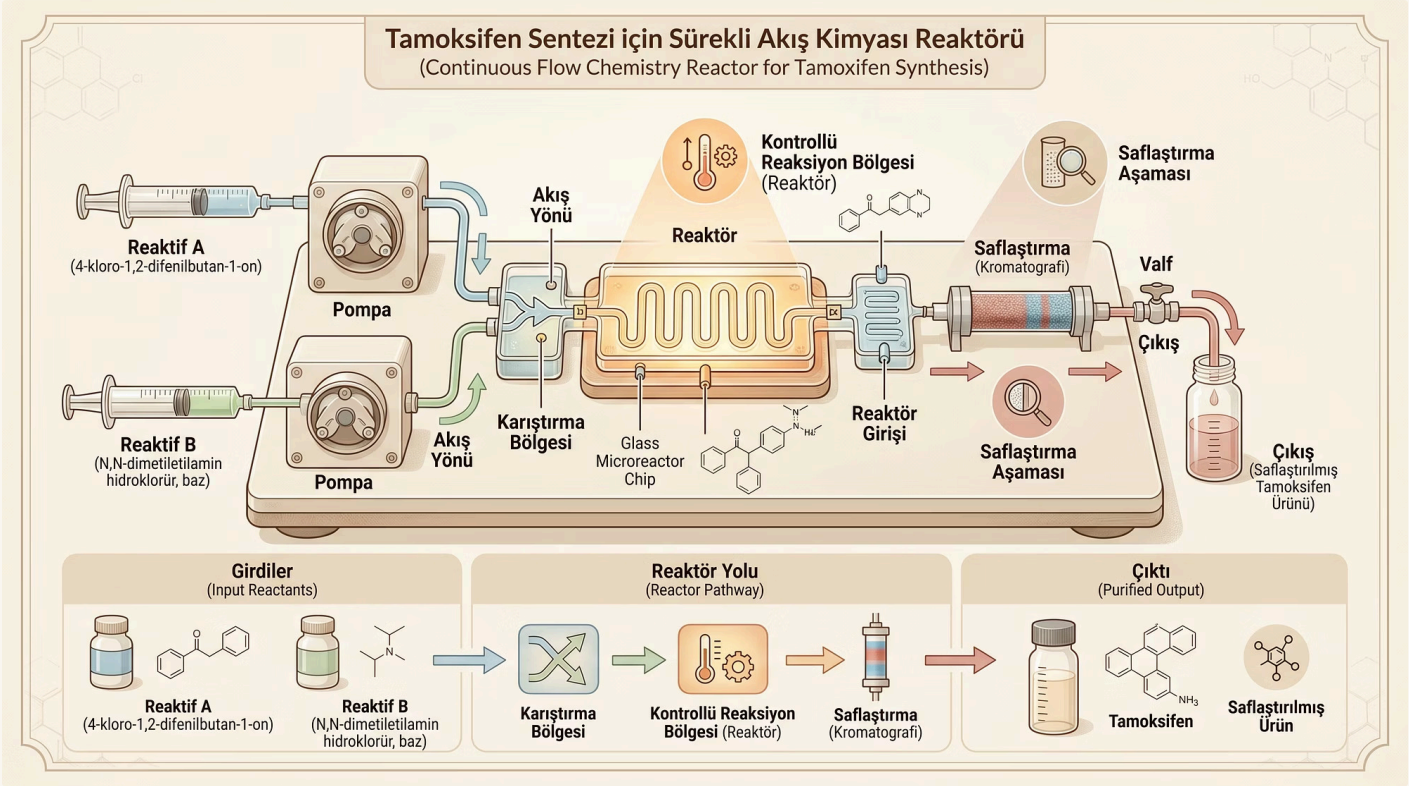
Dünyanın en çok satılan kolesterol düşürücü ilaçlarından birinin sentezinde, β-keto ester ara ürünlerinin oluşturulması için Claisen tipi kondensasyonlar ve biyokatalitik Claisen benzeri reaksiyonlar (DERA enzimi) endüstriyel ölçekte uygulanmaktadır. 2019 ve sonrasında geliştirilen sürekli akış (flow chemistry) sistemleriyle bu basamakların verimi artırılmış ve yan ürün oluşumu minimize edilmiştir.



Ibuprofen

Bazı sentez rotalarında etil asetoasetat ile aril halojenürlerin reaksiyonu veya benzeri Claisen/Knoevenagel tipi kondensasyonlar kullanılarak α-aril propiyonik asit iskeleti oluşturulmaktadır.

Sentetik Uygulamalar — İlaç Kimyası II



Tamoxifen: Meme kanseri tedavisinde kullanılan bu ilacın sentezinde, sürekli akış sistemleriyle Claisen kondensasyonu ve ilgili reaksiyonların verimi artırılmıştır.

Güvenli Sentez

Lityum aracılı basamakların akış reaktörlerinde gerçekleştirilmesi, tehlikeli ara ürünlerin birikmesini önler

Yüksek Verim

Bir çalışmada sürekli akış sistemi ile 80 dakikada 12.4 gram saf Tamoxifen sentezlendiği rapor edilmiştir

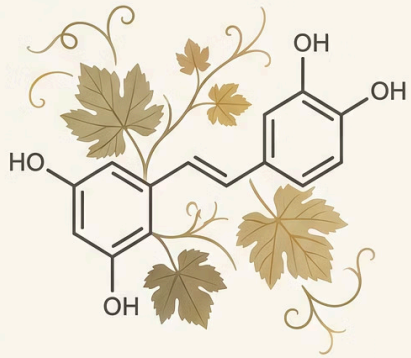
Doğal Ürünlerin Toplam Sentezi

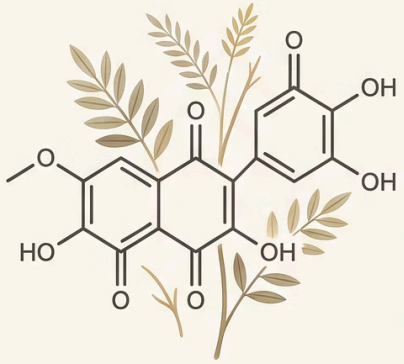
Licochalcone A

Anti-kanser, anti-inflamatuar ve anti-bakteriyel özelliklere sahip bu kalkon türevinin sentezinde Claisen-Schmidt kondensasyonu temel yöntemdir. Claisen düzenlenmesi, moleküle prenil gruplarının eklenmesinde kilit rol oynar; bu gruplar molekülün membran geçirgenliğini artırır.

Resveratrol

Stilben Sentaz (STS) enzimi tarafından katalize edilen bir dizi Claisen kondensasyonu ile biyosentezlenir. Biyomimetik laboratuvar sentezlerinde bu mekanizma taklit edilerek poliketit zincirlerinin kontrollü halkalaşması sağlanır.





Dieckmann Kondensasyonunun Toplam Sentezdeki Rolü

1

Alchivemycin A

2024'te *Nature Synthesis*'te yayınlanan çalışmada, "Lacey-Dieckmann" kondensasyonunun tetramik asit halkasının inşasında kilit adım olduğu rapor edilmiştir.

2

Lundurines (A, B, C)

Kopsia tenuis bitkisinden izole edilen sitotoksik alkaloidlerin toplam sentezinde tandem kondensasyon/Claisen düzenlenmesi stratejisiyle hedef moleküllere 11–14 adımda ulaşılmıştır.

3

Lemnalemnane A

2024'te *Organic Letters*'da yayınlanan çalışmada, anti-inflamatuar etkili bu seskiterpenoidin ilk asimetrik toplam sentezinde Dieckmann kondensasyonu, bisiklo[3.3.1]nonan iskeletinin oluşturulması için anahtar adım olarak kullanılmıştır.

Yeşil Kimya Yaklaşımları

Geleneksel Claisen kondensasyonları stokiyometrik miktarda güçlü bazlar ve toksik solventler gerektirmektedir. Güncel yeşil kimya çalışmaları bu gereksinimleri dönüştürmektedir.

- **Çözücüsüz yöntem (2023):** $Mg(HSO_4)_2$ ile mekanokimyasal (bilyalı öğütme) yöntemle kalkon ve β-keto ester türevleri sentezlenmiş; solvent atığı ortadan kalkmıştır
- **Misel ortamlar (2024):** TPGS-750-M gibi tasarımcı yüzey aktif maddelerle su içinde oluşturulan nano-reaktörlerde yüksek verimli Claisen-Schmidt reaksiyonları gerçekleştirilmiştir
- **Enzim mühendisliği (2023, ACS Catalysis):** Tiyolaz enzim tünelinin rasyonel tasarımıyla Claisen kondensasyon veriminin %300 artırıldığı gösterilmiştir

Termodinamik İtici Güçteki İnce Ayar

Claisen kondensasyonunun ilk üç basamağı termodinamik olarak elverişsizdir ve denge girenler yönündedir. Dördüncü basamakta ise β-keto esterin asiditesi ile ortamdaki bazın bazlığı arasında son derece hassas bir denge kurulmuştur.

⚠ Eğer karbon atomunun elektronegatifliği, oksijenin elektron çekici etkisi veya proton asidite sabitleri (pKa) şu anki değerlerinden çok az farklı olsaydı, bu itici güç oluşmayacak ve reaksiyon gerçekleşmeyecekti.

"Doğa kanunu" dediğimiz şey, bu hassas dengenin isimlendirilmesinden ibarettir; olayın faili değil, yalnızca tarifidir. Reaksiyonun yürümesi için gereken şartların bu kadar spesifik olması, kimyasal kanunların kasıtlı bir tasarımın eseri olduğuna işaret eder.

Görevli Enzimler ve Hammadde-Sanat Ayrımı

Enzim, kendisine önceden belirlenmiş işi yerine getiren bir görevlidir; fail değildir. Enzimi oluşturan karbon, azot ve oksijen atomlarının "kataliz"den, "yağ asidinden" ya da "hücre zarının inşasından" haberi yoktur.

- Bu kör ve sağır atomlar, milimetrenin milyonda biri kadar hassasiyetle kimyasal cerrahlık yapacak biçimde istihdam edilmektedir
- Tıpkı mürekkebin kendi kendine bir şiir yazamaması gibi, atomlar da kendi başlarına eritromisin sentezleyecek bir PKS modülü kuramazlar
- Görünen eser (sanat), kullanılan malzemenin (hammadde) özelliklerini aşan bir İlim gerektirmektedir

İsimlendirme Yanılgısı: "Saldırı" Değil, "İstihdam"

Literatürde "nükleofilik saldırı", "proton koparma", "itici güç" gibi antropomorfik ifadeler kullanılır. Bu metaforik dil, öğrenmeyi kolaylaştırsa da ontolojik bir yanılgıya kapı aralamamalıdır.

Elektrostatik Çekim
Negatif yüklü enolat, pozitif yüklü karbonil karbonuna evrenin temel kanunları çerçevesinde sevk edilmektedir

Kudret'in Tecellisi
Bu çekim, atomların birbirine "arzusundan" değil; onları bu düzen içinde tutan Kudret'in tecellisinden kaynaklanır

Emirler Manzumesi
"İtici güç" dediğimiz termodinamik yasalar, maddenin kendi içsel dürtüsü değil; maddenin tabi kılındığı emirler manzumesidir

Sentez: Mekanizmadan Hikmete

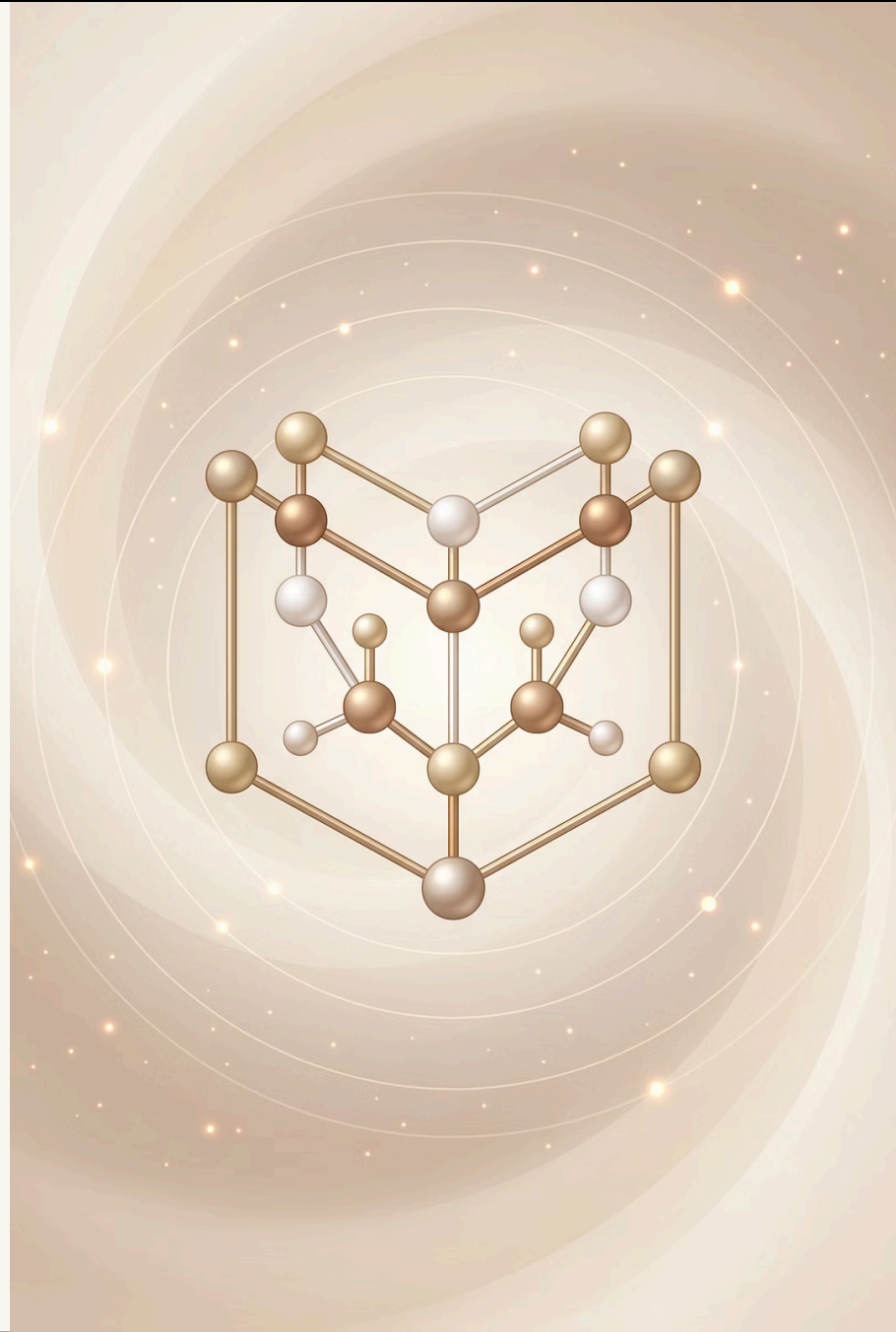
Claisen kondensasyonu; termodinamik kuyusundaki ince ayarı, iki α-hidrojeni zorunluluğundaki özgün kısıtı ve biyolojik sistemlerdeki dekarboksilatif varyasyonuyla, her katmanında amaca matuf bir düzeni barındıran bir moleküler inşa sürecidir.

Laboratuvar ile Hücre Arasındaki Fark

Laboratuvarda güçlü bazlar ve solventlerle zorlanan bu reaksiyon, hücre içinde enzimler aracılığıyla oda sıcaklığında ve nötr pH'da hatasız gerçekleştirilmektedir.

Atomik Hassasiyet

Tiyolaz ve PKS enzimlerindeki atomik hassasiyet, oksianyon çukurundaki geometrik mükemmellik ve malonil-CoA'nın programlanmış kararsızlığı; bu sürecin tesadüfe yer bırakmayacak kadar hassas bir planın ürünü olduğunu göstermektedir.

Bilim ve Hikmet

Bilim "nasıl" işlediğini açıklarken; akıl ve vicdan, bu işleyişin "kim tarafından" ve "hangi hikmetle" kurulduğunu sorgular.